

ラツテ腺胃発癌実験における再生上皮の異常増殖について

著者	伊藤 圭右エ門
号	631
発行年	1970
URL	http://hdl.handle.net/10097/18837

氏 名 (本 籍) い と う け い う え も ん
伊 藤 圭 右 エ 門

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 6 3 1 号

学位授与年月日 昭 和 4 5 年 2 月 2 0 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭 和 3 8 年 3 月
東北大学医学部卒業

学 位 論 文 題 目 ラ ッ テ 腺 胃 発 癌 実 験 に お け る 再 生 上 皮 の 異 常
増 殖 に つ い て

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 榎 哲 夫 教 授 佐 藤 春 郎

教 授 笹 野 伸 昭

論文内容要旨

研究目的

胃潰瘍の癌化に関しては多くの議論があるが、この問題を解明するためには、人切除胃の病理組織学的検索や胃潰瘍患者の臨床的追跡調査のみでは不十分で、動物実験により潰瘍の癌化を証明する必要があると考える。かゝる見地から著者は、ラット腺胃に潰瘍を伴う腺癌を形成せしめ、潰瘍の修復状態および再生上皮の異常増殖像について組織学的に検索した。

実験材料及び方法

体重120g前後の雌ドンリウラットを用い、発癌剤4-nitroquinoline-1-oxide (4NQO) および潰瘍形成促進剤磷酸ヒスタミンを含むBeeswax pelletを腺胃粘膜面に接触させた。pelletは次の4種類を作った。1) B-pellet: Beeswax 0.1gのみ, 2) BH-pellet: Beeswax 0.1g + ヒスタミン 2g, 3) BC-pellet: Beeswax 0.1g + 4NQO 5mg, 4) BHC-pellet: Beeswax 0.1g + ヒスタミン 2mg + 4NQO 5mg。このpelletをラット腺胃粘膜に固定・接触させるため、ラット前胃に置いた小切創よりpelletを胃内に挿入、ついで腺胃大彎にタニコ縫合を置いて人工的憩室を作り、この中にpelletが固定されるように縫合糸を締めた。ラットは120匹を次の4群に分けた。1) B群 (B-pellet挿入), 2) BH群 (BH-pellet挿入), 3) BC群 (BC-pellet挿入), 4) BHC群 (BHC-pellet挿入)。これらを実験開始後約12ヶ月で屠殺し、主に腺胃の変化を組織学的に観察した。標本の固定には10%ホルマリン液を用い、組織標本の染色法は主としてH-E染色を、必要に応じてPAS, Massonおよびelastica van Gieson染色を用いた。

実験成績および考案

実験動物120匹中、有効動物はB群31匹, BH群23匹, BC群34匹, BHC群19匹, 計107匹である。1)潰瘍形成: U1Ⅱ~Ⅳの潰瘍形成を有効動物107例中82例(77%)に、各群にはB群22例(71%), BH群15例(65%), BC群28例(82%), BHC群17例(91%)に認めた。このうち慢性穿通性潰瘍の像を呈したものは49例(60%)で各群別では、B群12例(54%), BH群8例(53%), BC18例(64%), BHC群11例(65%)であつた。また、活動性潰瘍は82例中34例で、各群別にはB群7例(32%),

BH群5例(33%), BC群15例(54%), BHC群8例(47%)であつた。すなわち、ヒスタミンは潰瘍発生促進剤としてまったく無効であつたのに対し、4NQO使用群(BC, BHC群)では非使用群(B, BH群)にくらべて高頻度に慢性穿通性潰瘍が発生し、また、活動性潰瘍の頻度が高かつた。2)再生上皮の異所性増殖:潰瘍形成82例中64例(78%)に再生上皮の異所性増殖像を認めた。この増殖が潰瘍底瘢痕組織全層に及ぼす漿膜面にまで達しているものは、B群2例(9%), BH群1例(7%), BC群9例(32%), BHC群5例(29%)であつた。また、潰瘍縁を越えて外側に粘膜下層を侵入増殖するものは、B群1例(5%), BH群なし、BC群4例(14%), BHC群8例(47%)であつた。さらに、この増殖再生上皮が潰瘍底の瘢痕組織中に浸潤性に入りこんでいるものは、B, BH群では1例もなく、BC群6例(21%), BHC群3例(18%)であつた。すなわち、4NQO使用群は、非使用群にくらべて異所性増殖例の頻度が高く、その程度も高度のものが多かつた。3)再生上皮の異型性:異所性増殖例64例中36例(56%)の再生上皮に何らかの異型性を認めた。4NQO非使用群にも軽度の構造異型性を示すものが9例あつたが、何れも悪性傾向は窺われなかつた。4NQO使用群には前癌状態とみなされるものが10例(BC群7例, BHC群3例)あり、腺癌と判定されたものが4例(BC群3例, BHC群1例)あつた。これら異型性の強い14例のうち8例は再生上皮の異所性増殖がとくに著しいものであり、また、14例中12例は活動性潰瘍であつた。すなわち、再生上皮の異所性増殖の程度と、異型性の程度とは強い相関を示し、また、潰瘍が長期間活動性であつた例に、異型度の強い再生上皮が発現する傾向が窺われた。

結 語

- 1) 4NQOを含むBeeswax pelletを雌ドンリュウラツテ腺胃に作つた人工憩室に固定、約12ヶ月後に屠殺し、pellet挿入部に形成された慢性潰瘍部の再生上皮が異型性を示して癌に至る状態を、4NQOを用いない対照群と比較しながら組織学的に観察した。
- 2) 有効動物107例中4例に腺癌を、10例に前癌状態を認めた。この14例はすべて4NQO使用例であつた。
- 3) 4NQO使用群に活動性の慢性穿通性潰瘍が多く発生した。
- 4) 再生上皮が潰瘍底瘢痕組織中に異所性に増殖している像がみられ、4NQO使用群ではその頻度が高く、またその程度が高度であつた。
- 5) 異所性に増殖した再生上皮は種々の程度の異型性を示したが、4NQO非使用群では悪性の所見を示している例はなかつた。
- 6) 潰瘍の程度、再生上皮の異所性増殖の程度および再生上皮の異型性の程度は互いに強い相関関係があつた。
- 7) 発生した胃癌に潰瘍が先行したという確実な証拠は得られなかつた。

審 査 結 果 の 要 旨

著者はラット腺胃に潰瘍癌を発生せしめることにより、潰瘍癌の存在を実験的に証明しようとする試みのひとつとして次の実験を行なった。発癌物質として4-nitroquinoline-1-oxide (4NQO)を使用し、これを含むBeeswax pelletを、雌ドンリュウラット胃に作つた人工腔室に固定し、4-NQOが粘膜に直接接触するようにした。約12ヶ月後にラットを屠殺し、pellet挿入部に一致して形成された慢性潰瘍部の再生上皮が異型性を示して発癌に到る状態を4NQOを使用しない対照群と比較しながら、組織学的に観察し次の結果を得ている。

1) 有効動物107例中4例に腺癌が発生し、10例に前癌状態を示す組織像を認めた。この14例はいずれも4NQO使用例であり、4NQO非使用例では悪性傾向を示す組織像は認められなかった。

2) 4NQO使用例に、活動性の慢性穿通性潰瘍が多く発生した。

3) 再生上皮が潰瘍底瘢痕組織中に異所性を増殖している像がみられ、4NQO使用例ではその程度が高度であつた。

4) 異所性に増殖した再生上皮は種々の程度の異型性を示し、異型性が中程度で前癌状態と判定されるもの、および異型性が高度で癌と判定されるものは4NQO使用例のみにみられた。

以上の成績により著者は、発癌物質4NQOは胃粘膜に10日前後の短期間作用したのみで、潰瘍形成促進と発癌作用を示すこと、また潰瘍の程度、再生上皮の異所性増殖の程度および再生上皮の異型性の程度は互いに相関していることを結論している。以上のごとく著者は、従来、潰瘍や癌を実験的に発生させることは困難とされていたラット腺胃に、ほぼ確実に慢性潰瘍を発生せしめ、さらにかかりの頻度で前癌状態および腺癌の発生をみている。また、潰瘍形成に伴う再生上皮の異所性増殖の態度およびその異型性との関係を詳細に検索しており、潰瘍癌を実験的に究明しようとする分野において寄与するところが大きなものと思われる。よつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。